

KDIGO doporučení pro diagnostiku a léčbu glomerulonefritidy – co přináší nového?

KDIGO Clinical Practice Guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;2(Suppl):139–274.

V červnu 2012 se objevila v tištěné formě v suplementu *Kidney International* dlouho očekávaná doporučení pro diagnostiku a léčbu glomerulonefritidy, připravená skupinou KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Text o téměř 150 stránkách (s doplňky, které jsou dostupné pouze v elektronické verzi) a 40 tabulkami byl připraven 18člennou pracovní skupinou pod vedením Daniela Cattrana z Toronta a Johna Feehallyho (současného předsedy Mezinárodní nefrologické společnosti) z Leicesteru. Dalšími evropskými členy pracovní skupiny byli Jack Wetzels z Nijmegen, Manuel Praga z Madridu, Juergen Floege z Aachen a Terence Cook z Londýna.

Stejně jako v jiných doporučeních KDIGO rozlišují autoři dva stupně doporučení: 1. doporučujeme, 2. navrhuje. „Silnější“ termín „doporučujeme“ znamená, že by doporučeným postupem měla být léčena většina pacientů a že by se tento postup měl stát základem diagnostické nebo léčebné praxe v dané oblasti. Z pohledu pacientů to znamená, že většina pacientů by v dané situaci měla chtít být léčena doporučeným postupem. „Slabší“ termín „navrhujeme“ znamená, že v dané situaci mohou lékaři použít různé postupy s přihlédnutím k jejich hodnotám a preferencím, navrhovaná opatření by měla být dále diskutována před tím, než se event. stanou v dané oblasti běžnou léčebnou praxí. Z pohledu pacientů to znamená, že tento typ léčby bude preferovat většina pacientů, ale značná část si bude přát postupovat jiným způsobem.

Současné jsou doklady podporující dané doporučení hodnoceny dle kvality do čtyř stupňů: A (vysoká) – jsme přesvědčeni, že skutečný efekt daného postupu je blízký odhadovanému účinku, B (střední) – skutečný efekt je pravděpodobně blízký odhadovanému účinku, ale může být i značně odlišný, C (nízká) – skutečný efekt může být od odhadovaného účinku značně odlišný a D – odhad efektu daného postupu je velmi nejistý a často bude daleko od odhadovaného.

Vzhledem k tomu, že glomerulonefritidy jsou onemocnění vzácná a existuje u nich poměrně málo velkých randomizovaných kontrolovaných studií, je úroveň dokladů A spíše výjimečná a řada doporučení má charakter „navrhujeme“.

Vlastní text je rozdělen do 14 kapitol, které se kromě úvodu a obecných principů léčby nemocí glomerulů postupně věnují jednotlivým glomerulonefritidám, event. jejich podtypům (kortikosenzitivnímu a kortikorezistentnímu nefrotickému syndromu u dětí – kapitoly 3 a 4, minimálním změnám glomerulů u dospělých – kapitola 5, idiopatické fokálně segmentální glomeruloskleróze u dospělých – kapitola 6, idiopatické membranózní nefropatii – kapitola 7, idiopatické membranoproliferativní glomerulonefritidě – kapitola 8, infekcím asociovaným s glomerulonefritidami – kapitola 9, IgA nefropatii – kapitola 10, Henochově-Schönleinově purpuře – kapitola 11, lupusové nefritidě – kapitola 12, pauciimunitní fokálně segmentální nekrotizující glomerulonefritidě – kapitola 13 a anti-GBM nefritidě – kapitola 14). Vzhledem k omezenému prostoru jsem

vybral jen některé z doporučovaných či navrhovaných postupů, zejména takové, které se liší od recentních doporučení jiných pracovních skupin.

Kapitola 2 se zabývá poměrně stručně a poněkud nesystematicky některými obecnými aspekty nemocí glomerulů, např. významem renální biopsie, event. rebiopsie, měřením a odhadem glomerulární filtrace, „výslednými ukazateli“ u nemocí glomerulů, komplikacemi nefrotického syndromu a jejich léčbou, potransplantační glomerulopatii, těhotenstvím u nemocí glomerulů. Tato kapitola neobsahuje žádná doporučení.

V kapitole věnované **kortikosenzitivnímu syndromu** u dětí (kapitola 3) je detailně probrána léčba první epizody a relapsů kortikosteroidy (dávkování, délka léčby) a léčba pacientů s častými relapsy a kortikodependentních pacientů, kde autoři doporučují alkylační cytostatika (jen jednou), levamizol a inhibitory kalcineurinu a navrhuji mykofenolát a rituximab (jen pro pacienty s opakovanými relapsy léčené kortikosteroidy a výše uvedenými kortikosteroidy šetřícími léky), nedoporučuje se léčba mizoribinem a azathioprinem. Renální biopsie se doporučuje pouze u dětí s pozdní odpovědí na kortikosteroidy nebo s vysokým podezřením na jinou glomerulopatii a při klesající glomerulární filtraci při léčbě inhibitory kalcineurinu. Mimo jiné je také doporučováno očkování proti pneumokokům a pravidelné očkování proti chřipce.

Pro definici **kortikorezistence** je u dětí (kapitola 4) nutná minimálně osmiměsíční léčba kortikosteroidy. U kortikorezistentních dětí by měla být provedena renální biopsie. Léčebně autoři doporučují inhibitory kalcineurinu a inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB). U kortikorezistentních dětí s nedostatečnou odpovědí na inhibitory kalcineurinu navrhuji autoři podání mykofenolát mofetilu nebo vysoké dávky kortikosteroidů, nedoporučují podávání cyklofosfamidů.

Léčbou první epizody **nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů u dospělých** (kapitola 5) jsou kortikosteroidy, vysokou dávku je třeba podávat alespoň čtyři týdny po dosažení remise a alespoň 16 týdnů, než pacienta prohlásíme za kortikorezistentního. Ukončení podávání kortikosteroidů má být pomalé, minimální doba podávání kortikosteroidů je šest měsíců po dosažení remise. Pro kortikodependentní dospělé pacienty s častými relapsy a s minimálními změnami glomerulů autoři navrhuji perorálně podaný cyklofosfamid, inhibitory kalcineurinu nebo mykofenolát mofetil. U kortikorezistentních pacientů je nutno vyloučit jinou glomerulonefritidu.

U dospělých pacientů s **idiopatickou fokálně segmentální glomerulosklerózou** (kapitola 6) je třeba vždy vyloučit sekundární formy fokální segmentální glomerulosklerózy. Rutinní genetické testování se nedoporučuje. U pacientů s nefrotickým syndromem zvažujeme pouze kortikosteroidy a jiná imunosupresiva. Autoři navrhuji vstupní léčbu kortikosteroidy, inhibitory kalcineurinu mohou být použity u pacientů, kteří kortikosteroidy netolerují, nebo jsou u nich kortikosteroidy relativně kontraindikovány. Kortikorezistentní pacienti s idiopatickou fokální segmentální glomerulosklerózou jsou navrženi k léčbě cyklosporinem; pokud

netolerují cyklosporin, autoři navrhuji kombinaci mykofenolát mofetilu s vysokodávkovým dexamethasonem.

Na začátku kapitoly 7 o **idiopatické membranózní nefropatii** je zdůrazněna nutnost vyloučit všechny možné příčiny sekundární membranózní nefropatie. Autoři doporučují zahájit imunosupresivní léčbu pouze u pacientů s nefrotickým syndromem a s perzistující proteinurií alespoň 4 g/den nejméně šest měsíců přes antihypertenzní a antiproteinurickou léčbu a/nebo s život ohrožujícími komplikacemi nefrotického syndromu a/nebo vzestupem sérové koncentrace kreatininu o minimálně 30 % 6–12 měsíců od diagnózy. Imunosupresivní léčba se nedoporučuje u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí a s těžkými (až život ohrožujícími) infekcemi. Jako vstupní léčbu autoři doporučují kombinaci kortikosteroidů a alkylačních cytostatik, pacienti mají být pokládáni za refrakterní na léčbu, teprve pokud nedojde k poklesu proteinurie do šesti měsíců od začátku léčby. Inhibitory kalcineurinu jsou doporučovány u pacientů, kteří nechťejí být léčeni alkylačními cytostatiky nebo mají kontraindikace této léčby. Nedoporučuje se monoterapie kortikosteroidy. Při relapsu lze použít stejný režim jako při vstupní léčbě, podání cytostatik by se však mělo opakovat pouze jednou. Autoři navrhuji, aby byla u pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií se sérovou koncentrací albuminu < 25 g/l, kteří mají další rizikové faktory trombózy, zvážena perorální léčba warfarinem.

U pacientů s **idiopatickou membranoproliferativní glomerulonefritidou** (kapitola 8) autoři navrhuji (vzhledem k nedostatečným dokladům) léčbu kombinací kortikosteroidů a cyklofosfamidu nebo mykofenolát mofetilu pouze u pacientů s nefrotickým syndromem a progresivním poklesem glomerulární filtrace.

V kapitole o **glomerulonefritidách asociovaných s infekcí** (kapitola 9) je samostatně probrán postup u infekce HCV, HBV, HIV a glomerulonefritid asociovaných s infekcí schistosomami, filáriemi a malárií.

U pacientů s **IgA nefropatií** (kapitola 10) je třeba vyloučit sekundární příčiny IgA nefropatie a zhodnotit riziko progresse dle proteinurie, krevního tlaku a odhadované vstupní glomerulární filtrace. Léčba inhibitory ACE a ARB je doporučována u všech pacientů s proteinurií > 1 g/24 hodin a navrhována u všech pacientů s proteinurií 0,5–1 g/24 hodin. Dávka inhibitorů ACE a ARB by měla být titrována dle účinku a tolerance směrem vzhůru. Cílový krevní tlak je u pacientů s IgA nefropatií a proteinurií < 1 g/24 hodin 130/80 mm Hg, u pacientů s proteinurií > 1 g/24 hodin 125/75 mm Hg. Autoři navrhuji půlroční léčbu kortikosteroidy pouze u pacientů s IgA nefropatií a přetrvávající proteinurií > 1 g/24 hodin přes 3–6měsíční léčbu inhibitory ACE nebo ARB, doporučenou kontrolu krevního tlaku a odhadovanou glomerulární filtraci > 50 ml/min/1,73 m². Kombinovanou imunosupresi (s cyklofosfamidem či azathioprinem) doporučují autoři použít pouze u pacientů s rychle progredující IgA nefropatií se srpkami. Autoři nedoporučují léčbu mykofenolát mofetilem, antiagregancii ani tonzilektomií, zváženo může být podání rybího oleje. Pacienty s nefrotickým syndromem s minimálními změnami glomerulů a mesangiózními depozity IgA léčíme stejně jako nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů. Léčba **Henochovy-Schönleinovy purpury** (kapitola 11) se v zásadě řídí stejnými pravidly jako léčba IgA nefropatie.

Nejvíce doporučení je věnováno léčbě **lupusové nefritidy** (kapitola 12). Pacienty s minimálními mesangiózními změnami (třída I) a mesangiózními změnami (třída II) léčíme dle extrarenálních manifestací lupusu, u pacientů s mesangiózními změnami a proteinurií > 3 g/24 hodin autoři navrhuji léčbu kortikosteroidy.

U pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou (třída III a IV) autoři doporučují vstupní léčbu kortikosteroidy v kombinaci s cyklofosfamidem nebo mykofenolát mofetilem, pro udržovací léčbu doporučují nízkou dávku kortikosteroidů s azathioprinem nebo mykofenolát mofetilem, u pacientů netolerujících azathioprin ani mykofenolát mofetil navrhuji léčbu inhibitory kalcineurinu. Pacienti s lupusovou membranózní nefropatií (třída V), kteří nejsou nefrotičtí, by měli být léčeni imunosupresí pouze na základě extrarenálních manifestací onemocnění, nefrotické pacienty autoři navrhuji léčit kortikosteroidy v kombinaci s cyklofosfamidem nebo inhibitory kalcineurinu, mykofenolátem nebo azathioprinem. Všichni pacienti s lupusovou nefritidou by měli být léčeni (pokud není kontraindikace) hydroxychlorochinem. Pacienti s pokročilou sklerózou (třída VI) by měli být léčeni imunosupresí jen podle extrarenálních projevů onemocnění. Relapsy lze léčit podobně jako první manifestaci lupusové nefritidy, je však nutno limitovat kumulativní dávku cyklofosfamidu. U pacientů rezistentních na výše uvedenou léčbu lze zvážit léčbu rituximabem, intravenózními imunoglobuliny nebo kalcineurinovými inhibitory.

Pacienty s **pauciimunitní fokálně segmentální nekrotizující glomerulonefritidou** (typicky ANCA-asociovanou – kapitola 13) autoři doporučují vstupně léčit kombinací cyklofosfamidu a kortikosteroidů. Rituximab je doporučován v kombinaci s kortikosteroidy jako alternativní vstupní léčba u pacientů s méně závažným onemocněním nebo u pacientů, u kterých je cyklofosfamid kontraindikován. U pacientů, kteří vstupně vyžadují dialýzu nebo mají rychle se zhoršující renální funkci, autoři doporučují přídatný cyklus plazmaferéz. Plazmaferézy navrhuji i u pacientů s krvácením do alveolů. Na indukční léčbu navazuje po dosažení remise léčba udržovací, která by měla trvat alespoň 18 měsíců. Autoři doporučují azathioprin, u pacientů, kteří azathioprin netolerují, navrhuji mykofenolát mofetil. Relaps se má dle autorů léčit stejně jako vstupní manifestace onemocnění. Rezistentní onemocnění autoři doporučují léčit přidáním rituximabu a navrhuji jako alternativy intravenózní imunoglobuliny a plazmaferézy.

Jako vstupní léčbu glomerulonefritidy s protilátkami proti bazální membráně glomerulů – anti-GBM nefritidy (kapitola 14) doporučují autoři kombinaci kortikosteroidů, cyklofosfamidu a cyklu plazmaferéz. Tento postup může být dle autorů modifikován u pacientů, kteří jsou již vstupně dialyzováni, mají 100 % srpků v adekvátní biopsii a nemají plicní krvácení. Udržovací léčba se u anti-GBM nefritidy vzhledem k nízkému riziku relapsů nedoporučuje.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná doporučení představují impresivní dílo, které poprvé podrobně a autoritativně řeší na základě pečlivé analýzy dostupné literatury léčbu širokého spektra primárních i sekundárních glomerulonefritid. Jako vždy, když je reálný nedostatek velkých kvalitních randomizovaných studií, je interpretace méně kvalitních dat různými pracovními skupinami rozdílná.

Extrémní stanovisko může být, že u některých glomerulonefritid nemáme dostatečné důkazy pro jakoukoli imunosupresivní léčbu. To asi platí pro nyní relativně vzácnou a etiologicky heterogenní membranoproliferativní glomerulonefritidu, podobný názor byl ale prezentován v nedávné minulosti (z hlediska dlouhodobých účinků imunosupresivní léčby) i u podstatně častější membranózní nefropatie (Schieppati et al., 2004). Je

třeba zdůraznit, že prakticky žádné klinické studie (ani velké kardiologické studie) netrvaly déle než pět let a dlouhodobá data jsou k dispozici vždy jen z podstatně méně kvalitních prodloužených sledování pacientů zařazených do těchto studií, kde již nejsou léčeni dle žádných doporučených protokolů. Opačným rizikem jsou doporučení postavená na velmi malých studiích s 20–30 zařazenými pacienty.

Zatímco názory na léčbu minimálních změn glomerulů a fokálně segmentální glomerulosklerózy se v posledních letech významně nezměnily, u pacientů s IgA nefropatií, membranózní nefropatií, ANCA-asociovanou vaskulitidou a lupusovou nefritidou přibýly přece jen některé důležité nové informace.

U pacientů s IgA nefropatií byla přehodnocena italská studie s kortikosteroidy (Pozzi et al., 1999), která na první pohled přesvědčivě ukázala krátkodobý i dlouhodobý (Pozzi et al., 2004) příznivý účinek kortikosteroidů na prognózu IgA nefropatie s proteinurií > 1 g/24 hodin. Hlavním nedostatkem této studie bylo, že jen asi 6 % pacientů bylo léčeno inhibitory ACE nebo ARB, takže není jasné, kolik z nich by vlastně po adekvátním přeléčení inhibitory ACE či ARB vůbec léčbu kortikosteroidy potřebovalo. Některé novější (bohužel ale malé studie) však prokázaly účinek kortikosteroidů i u pacientů, kteří byli předléčení (a v průběhu léčby kortikosteroidy dále léčeni) inhibitory ACE či ARB, a proto autoři doporučení léčby kortikosteroidy pro pacienty s IgA nefropatií a proteinurií ponechali. Ještě větší kritice byla vystavena malá studie (celkem zařazeno jen 38 pacientů), která srovnávala u pacientů s IgA nefropatií a renální insuficiencí (sérovou koncentrací kreatininu 130–250 $\mu\text{mol/l}$) léčbu kortikosteroidy a cyklofosfamidem s podáním placeba (Ballardie et al., 2002). Současné použití kortikosteroidů a cyklofosfamidu v aktivní větvi neumožnilo posoudit vliv jednotlivých komponent imunosupresivní léčby, je tedy možné, že např. stejného příznivého účinku by bylo možno dosáhnout léčbou samotnými kortikosteroidy. Nejsm si ale zcela jist, že je tento argument dostatečně silný; máme-li před sebou mladého pacienta s IgA nefropatií a aktivními změnami v renální biopsii s omezenou odpovědí na kortikosteroidy, měla by být dle mého názoru stále zvažována kombinovaná imunosuprese, která byla v citované studii velmi účinná.

U „idiopatické“ membranózní nefropatie byly před několika lety objeveny patogenní antipodocytové protilátky reagující s M-typem receptoru pro fosfolipázu A₂ (Beck et al., 2009). Je zřejmé a nové studie to již zohledňují, že účinek imunosupresiv by měl být u pacientů s pozitivním a negativním nálezem auto-protilátek posuzován samostatně. Výpovědní hodnota studií, které proběhly před objevem anti-PLA2R protilátek, je tak omezená. Tento závažný problém současné doporučení nezohledňují a ani zohlednit nemohou.

Hlavní novinkou u lupusové nefritidy je srovnatelná účinnost mykofenolát mofetilu a cyklofosfamidu v indukční léčbě aktivní lupusové nefritidy a potenciálně lepší účinek mykofenolát mofetilu ve srovnání s azathioprinem v léčbě udržovací. Problém je, že existují velké etnické rozdíly v odpovědích na cyklofosfamid a není zcela jisté, zda se superiorita mykofenolátu vzhledem k azathioprinu týká i evropské populace. Interpretace nálezů ze dvou základních studií (ALMS – Dooley et al., 2011; MAINTAIN – Houssiau et al., 2010) není jednoduchá a autoři různých doporučení se pro evropské pacienty velmi subjektivně přiklání buď k non-inferioritě, nebo k superioritě mykofenolátu. Recentně publikovaná data ze studie MAINTAIN neukázala rozdíly v opakovaných bio-

psiích u malé podskupiny pacientů léčených v udržovací fázi onemocnění azathioprinem a mykofenolátem (Stoenoiu et al., 2012). Nepochybnou výhodou mykofenolátu v indukční léčbě je ve vztahu k cyklofosfamid (předpokládána) nižší dlouhodobá toxicita a pro mladé ženy také absence gonadotoxicity, ani mykofenolát mofetil však nesmí být podáván v těhotenství. Rozdělení léčby na indukční a udržovací je u lupusové nefritidy značně umělé, více než polovina pacientů dosahuje remise v době, kdy jsou již na tzv. udržovací léčbě (po více než devíti měsících léčby). V případě mykofenolát mofetilu můžeme pacienta léčit v indukční i udržovací fázi stále stejným lékem, mění se pouze jeho dávka.

U ANCA-asociované vaskulitidy je hlavní novinkou srovnatelná účinnost rituximabu a cyklofosfamidu v indukční léčbě (Jones et al., 2010; Stone et al., 2010) a superiorita rituximabu vzhledem k cyklofosfamid v léčbě relapsu ANCA-asociované vaskulitidy (Stone et al., 2010). Tyto skutečnosti dle mého názoru doporučení KDIGO neinterpretují optimálním způsobem. Ve studii RITUX-VAS (Jones et al., 2010) byli rituximabem v indukci léčeni pacienti s těžkou renální vaskulitidou (část z nich akutně dialyzovaných), omezení rituximabu pro méně závažné onemocnění je tedy dle mého názoru ne zcela přesné. Léčba relapsu vaskulitidy obvykle není stejná jako první manifestace (jak uvádějí doporučení KDIGO) vzhledem k časnému zachytu lze řadu menších relapsů zvládnout např. jen zvýšením dávky kortikosteroidů či azathioprinu. Většina západoevropských center dnes léčí pacienty s velkými relapsy rituximabem, zejména s přihlédnutím k vyšší účinnosti rituximabu ve srovnání s cyklofosfamidem u pacientů s relapsy ve studii RAVE, a také ve snaze vyhnout se vysoké kumulativní dávce cyklofosfamidu. Tento trend doporučení KDIGO také nezohledňují.

Tyto připomínky ale nijak nesnižují celkovou hodnotu podané práce, které vlastně poprvé shrnuje důležité a komplikované téma léčby glomerulonefritidy. V dalších letech lze očekávat v důsledku nových informací o patogenezi chronických glomerulopatií stále častější používání cílené (biologické) léčby. Testování nových léků ve velkých randomizovaných kontrolovaných studiích by mělo naše informace o léčbě chronických glomerulopatií významně prohloubit.

Literatura

- Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:142–148.
- Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361:11–21.
- Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886–1895.
- Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083–2089.
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–220.
- Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:883–887.
- Pozzi C, Andruzzi S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;15:157–163.
- Schieppati A, Perna A, Zamora J. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18:CD004293.
- Stoenoiu MS, Aydin S, Tektonidou M, et al. Repeat kidney biopsies fail to detect differences between azathioprine and mycophenolate mofetil maintenance therapy for lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1924–1930.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232.